

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

⑪ N° de publication :  
(A n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction).

**2 465 486**

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

⑫

**N° 79 23545**

⑤4 Nouvelle application utilisant la LH-RH ou des agonistes.

⑤1 Classification internationale (Int. Cl.<sup>3</sup>). A 61 K 37/38.

⑫ Date de dépôt..... 21 septembre 1979.

③③ ③② ③① Priorité revendiquée :

④1 Date de la mise à la disposition du  
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 13 du 27-3-1981.

⑦1 Déposant : ROUSSEL-UCLAF, société anonyme régie par les articles 118 à 150 de la loi sur  
les sociétés commerciales, résidant en France.

⑦2 Invention de : Fernand Labrie et Jean-Pierre Raynaud.

⑦3 Titulaire : *Idem* ⑦1

⑦4 Mandataire : Jean-Claude Vieillefosse, Roussel-UCLAF,  
102, route de Noisy, 93230 Romainville.

La présente invention à la réalisation de laquelle ont participé Messieurs Fernand LABRIE et Jean Pierre RAYNAUD concerne une nouvelle application utilisant la LH-RH ou des agonistes de LH-RH.

5 La structure de la LH-RH ou facteur de libération de l'hormone lutéinisante (LH) et de l'hormone folliculostimulante (FSH) a été élucidée par SCHALLY et al, BBRC 43, 393 et 1334 (1971).

La LH - RH est un décapeptide de formule :

10 (pyro) Glu - His - Trp - Ser - Tyr - Gly - Leu - Arg - Pro - Gly - NH<sub>2</sub>.

La LH - RH est secrétée par l'hypothalamus et transportée à l'adénohypophyse où elle stimule la libération de l'hormone de luteinisation (LH) et de l'hormone folliculostimulante (FSH).

De nombreux agonistes de LH-RH sont décrits dans la littérature.

La présente demande a pour objet une nouvelle application au traitement de l'adénocarcinome de la prostate, de l'hypertrophie benigne de la prostate, au traitement de l'endométriose, de la dysménorrhée, de l'hirsutisme, des tumeurs mammaires hormono-dépendantes, au traitement et à la prévention de la puberté précoce, à l'induction d'un retard d'apparition de la puberté, au traitement de l'acné chez les mammifères, caracté-

25 risée en ce que l'on administre une quantité efficace d'un peptide de formule (I) :

p-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-X-Y-Arg-Pro-Z (I) dans laquelle :

a) Z = Gly -NH<sub>2</sub>

Y = Leu

30 X = Gly

ou bien

b) Z = Gly - NH<sub>2</sub>

Y = Leu

X = D N Leu, D N Val, D Abu, (acide α-amino butyrique), D  
35 Phe, D Ser, D Thr, D Met, D Pgl, D Lys, Leu, Ile, Nle, Val,  
N Val, Met, Phe, D Leu, D Arg, D Ser (tbu), D Thr (tbu), D Cys,  
(tbu), D Asp (Otbu), D Glu (Otbu), D Orn (boc), D Lys (boc),  
D Trp, Trp, 2-méthyl Ala, D Tyr, D Met, ε-lauryl-D Lys, ε-dex-  
tran - D Lys

ou bien

c) Z = NH alcoyle dans lequel le radical alcoyle contient de 1 à 3 atomes de carbone ou Z = NH cyclopropyle,

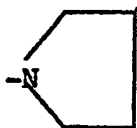
Y = Leu,

5 X = D Ser (tbu), D Thr. (tbu), D Asp (Otbu), D Glu (Obtu),  
D Orn (boc), D Lys (boc)

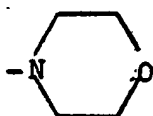
ou bien

d) Z = -NH-CH<sub>3</sub>; -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>,  
-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH,

10



ou



Y = Leu

X = Gly

ou bien

e) Z = -NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

15 Y = Leu

X = D Trp, D Leu, D Ala, D Ser (tbu), D Tyr, D Lys, Ala,

ou bien

f) Z = Gly-NH<sub>2</sub> ou NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

Y = NaMe Leu

20 X = Gly

ou bien

g) Z = NH-cyclopropyle

Y = Leu

X = D Leu

25 ou bien

h) Z = Gly-NH<sub>2</sub> ou Z = NH-alcoyle dans lequel le radical alcoyle contient de 1 à 3 atomes de carbone ou Z = NH-cyclopropyle.

Y = Ser (but), Cys (but), Asp (Obut), Glu (Obut), Orn (boc),  
Lys (boc)

30 X = Gly.

Les produits de formule (I) sont décrits, ainsi que des procédés pour leur préparation. Ils sont notamment décrits dans les brevets ou publications suivantes :

-COY D.H., LABRIE F, SAVARY M., COY E.J. et SCHALLY A.V. (1975)

35 LH - releasing activity of potent LH - RH analogs in vitro  
BBRC 67, 576 - 582.

- Wylie Vale et al (1976) in "Hypothalamus and endocrine functions" (F. LABRIE, J. MEITES and G. PELLETIER, eds; PLENUM Press) pages 397 - 429.
- FUJINO, BBRC vol 49; n° 3, 1972, page 863.
- 5- Brevet allemand DT 2 509 783
- Brevet US 3 901 872
- Brevet US 3 896 104
- Brevet japonais J 4 9100-081
- Brevet US 3 971 737
- 10- Brevet belge BE 842 857
- Brevet belge BE 832 310
- Brevet belge BE 832 311
- Brevet US 4 003 884

La nomenclature utilisée pour les peptides de formule (I) est celle utilisée dans les brevets et publications cités ci-dessus

La présente invention a notamment pour objet une application telle que définie ci-dessus, caractérisée en ce que l'on administre une quantité efficace de peptide de formule (I) pour le traitement de l'adénocarcinome, de l'hypertrophie bénigne, de la prostate, de l'endométriose, de la dysménorrhée, l'hirsutisme, pour le traitement ou la prévention de la puberté précoce, l'induction d'un retard d'apparition de la puberté ou pour le traitement de l'acné chez les mammifères.

La demanderesse a récemment mis en évidence la modification du niveau de production des stéroïdes testiculaires et de la production relative de ces stéroïdes testiculaires entre eux, induite chez l'homme par l'administration de D Ser (Tbu)<sup>6</sup> des Gly<sup>10</sup> LH RH éthylamide ainsi que la modification des niveaux de production des stéroïdes ovariens et de la balance hormonale induite chez la femme par administration de ce même produit.

L'administration par voie intranasale d'une dose unique de 500 µg de D Ser (Tbu)<sup>6</sup> des Gly<sup>10</sup> LH - RH éthylamide chez l'homme a provoqué une diminution de la cyclicité des stéroïdes testiculaires notamment de la testostérone et une chute des taux sériques de ces stéroïdes pendant les trois jours suivant l'administration du produit. On a noté notamment une diminution de 50% du taux de testostérone au jour 3 suivant

l'administration du produit, et un retour à la normale à partir du 4<sup>ème</sup> jour suivant l'administration (données détaillées fournies plus loin dans la partie clinique).

L'effet désensibilisateur de ce type de produit pourrait être secondaire à la libération de LH endogène. Il est aussi possible que les peptides agissent directement au niveau testiculaire.

Sans vouloir s'engager dans une discussion concernant le mécanisme d'action des produits de formule (I), dans l'application de l'invention, la demanderesse croit que les effets que l'on peut obtenir dans le traitement de l'adénocarcinome, de l'hypertrophie de la prostate, par exemple, sont liés à la modification du niveau de production des stéroïdes testiculaires, et du rapport des taux de ces stéroïdes entre eux.

D'une manière plus précise, on pense que la voie de biosynthèse et de dégradation des androgènes testiculaires est modifiée par administration de produits de formule (I). Bien entendu, d'autres phénomènes peuvent intervenir dans ce processus complexe, et l'application de l'invention n'est pas liée à cette interprétation actuelle, de la demanderesse.

La présente invention a donc pour objet une application telle que décrite ci-dessus, caractérisée en ce que l'on administre une quantité efficace de peptide de formule (I) pour le traitement de l'adénocarcinome, de l'hypertrophie bénigne de la prostate, pour le traitement ou la prévention de la puberté précoce, l'induction d'un retard d'apparition de puberté, ou pour le traitement de l'acné chez les mammifères mâles.

L'invention a plus spécialement pour objet une application ainsi définie, caractérisée en ce que l'on administre une quantité efficace de peptide de formule (I) pour le traitement de l'adénocarcinome ou de l'hypertrophie bénigne de la prostate chez les mammifères mâles, qui sont des affections androgéno-dépendantes.

Jusqu'à présent on a tenté de diminuer l'action androgénique de la testostérone chez les patients atteints de cancer de la prostate, par administration :

- d'antiandrogènes

- d'oestrogènes

- de progestatifs

Le traitement classique du cancer de la prostate consiste à administrer des oestrogènes qui bloquent la libération de LH. Mais l'organisme s'adapte au traitement par un phénomène d'échappement. Pour maintenir l'effet du traitement, il faut  
5 alors augmenter les doses. Or, l'administration d'oestrogènes à forte dose provoque un risque vasculaire : thrombose ou autre complication vasculaire. Le traitement classique utilisé jusqu'à présent n'est donc pas sans inconvénients majeurs.

Une autre approche thérapeutique consiste à administrer  
10 des antiandrogènes. Dans un premier temps, les antiandrogènes bloquent les récepteurs stéroïdiens androgènes, et diminuent l'androgéno-dépendance de l'affection. Mais il se produit une compétition de ces antiandrogènes avec la testostérone au niveau hypophysaire qui induit une levée de l'inhibition  
15 produite par la testostérone sur la libération de LH et de FSH. Par voie de conséquence, on provoque une élévation de LH et de FSH et donc de testostérone. Les antiandrogènes administrés ne suffisent plus alors à bloquer les récepteurs androgènes périphériques.

20 On aboutit alors, par l'augmentation progressive de la production de la testostérone, à une neutralisation de l'effet initial recherché des antiandrogènes. Le traitement du cancer de la prostate par administration d'antiandrogènes n'est donc pas suffisant.

25 On peut également tenter de maîtriser les taux de testostérone par administration de progestatifs qui bloquent également la libération de LH. Mais ces produits sont assez peu actifs chez l'homme. Les progestatifs provoquent cet effet principalement par leur composante androgène, ce qui limite  
30 encore l'intérêt de leur utilisation.

Devant la faillite des traitements hormonaux connus, l'on recourt à la chimio-thérapie classique du cancer (antimitotiques par exemple), la radiothérapie ou la castration.

Il était donc utile de rechercher une hormonothérapie  
35 efficace et en particulier d'éliminer au maximum la sécrétion d'androgènes (par un autre moyen que la castration).

Il est particulièrement intéressant d'utiliser un produit de formule (I), dans l'application de l'invention, en association avec un antiandrogène, stéroïdien ou non stéroïdien, et

cette utilisation entre dans le cadre de l'invention.

L'invention a ainsi pour objet l'application de l'invention, caractérisée en ce que le produit de formule (I) est administré en association avec un antiandrogène, et notamment avec le 5,5-diméthyl-3-/4-nitro-3-(trifluorométhyl) phényl/-2,4-imidazolidinedione ou bien avec le 2-méthyl N-/4-nitro-3-(trifluorométhyl) phényl/ propanamide.

Ces deux derniers produits peuvent être administrés chez l'homme à une dose allant par exemple de 10 mg à 1 g par jour par voie orale ou injectable en association avec le produit de formule (I).

La présente invention a notamment pour objet l'application définie ci-dessus, caractérisée en ce que l'on administre une quantité efficace de peptide de formule (I) dans le traitement ou la prévention de la puberté précoce ou l'induction d'un retard de puberté chez les mammifères mâles, ainsi que l'application décrite ci-dessus, caractérisée en ce que l'on administre une quantité efficace de peptide de formule (I) dans le traitement de l'acné chez les mammifères mâles.

L'invention a en particulier pour objet les applications qui viennent d'être ainsi définies, caractérisée en ce que le produit de formule (I) est administré en association avec un antiandrogène.

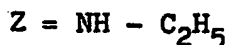
Cet androgène peut être stéroïdien ou non. Ce peut être un des composés mentionnés plus haut.

La présente invention a également pour objet l'application définie ci-dessus, caractérisée en ce que l'on administre une quantité efficace d'un peptide de formule (I) pour le traitement de l'endométriose de la dysmenorrhée, de l'hirsutisme, pour le traitement ou la prévention de la puberté précoce ou l'induction d'un retard d'apparition de la puberté et au traitement de l'acné chez les mammifères femelles.

L'application de l'invention peut donc également être utilisée dans le traitement de l'endométriose, de la dysmenorrhée, affections dans lesquelles est impliquée une altération de la balance hormonale oestrogènes/progestérone, dans le traitement de l'hirsutisme, affection liée à une hypersécrétion d'androgènes, et le traitement ou la préven-

tion de la puberté précoce ou l'induction d'un retard d'apparition de la puberté chez les mammifères femelles.

La présente demande a ainsi pour objet une application telle que définie ci-dessus, caractérisée en ce que l'on administre une quantité efficace d'un produit de formule (I) dans laquelle :



Y = Leu

X = D Trp, D Leu, D Ala, D Ser (Tbu), D Tyr, D Lys, Ala  
10 et notamment une application, caractérisée en ce que l'on administre une quantité efficace de D Ser (Tbu)<sup>6</sup> - des Gly<sup>10</sup> LH - RH éthylamide.

L'invention a également pour objet une application, caractérisée en ce que l'on administre le D Ser (Tbu)<sup>6</sup> des Gly<sup>10</sup>  
15 LH - RH éthylamide pour le traitement des tumeurs mammaires hormono-dépendantes chez les mammifères femelles.

Selon l'invention les produits de formule (I) peuvent être administrés de préférence par voie parentérale, intranasale, ou orale.

20 La dose de produit administré, qui varie notamment selon le produit administré, et la voie d'administration, va de préférence de 10 à 100.000 µg par jour chez l'homme et chez la femme. Chez l'animal on administre des doses pondérales correspondantes.

25 L'efficacité des produits de formule (I) ci-dessus, dans l'application de l'invention, est proportionnelle à l'activité de libération de gonadotrophines de ces composés.

Lorsqu'on administre le produit par voie intranasale, on estime qu'il convient d'administrer une dose de 10 à 20 fois  
30 supérieure à la dose qui serait administrée par voie parentérale.

L'invention a notamment pour objet l'une quelconque des applications définies ci-dessus dans laquelle le produit de formule (I) est administré par voie parentérale à une dose  
35 quotidienne allant de 100 à 10.000 µg ou dans laquelle le produit de formule (I) est administré par voie intranasale à une dose quotidienne allant de 100 à 100.000 µg, chez l'homme et chez la femme.

Le produit de formule (I) peut être administré quotidiennement et l'invention a ainsi pour objet l'une quelconque des  
40

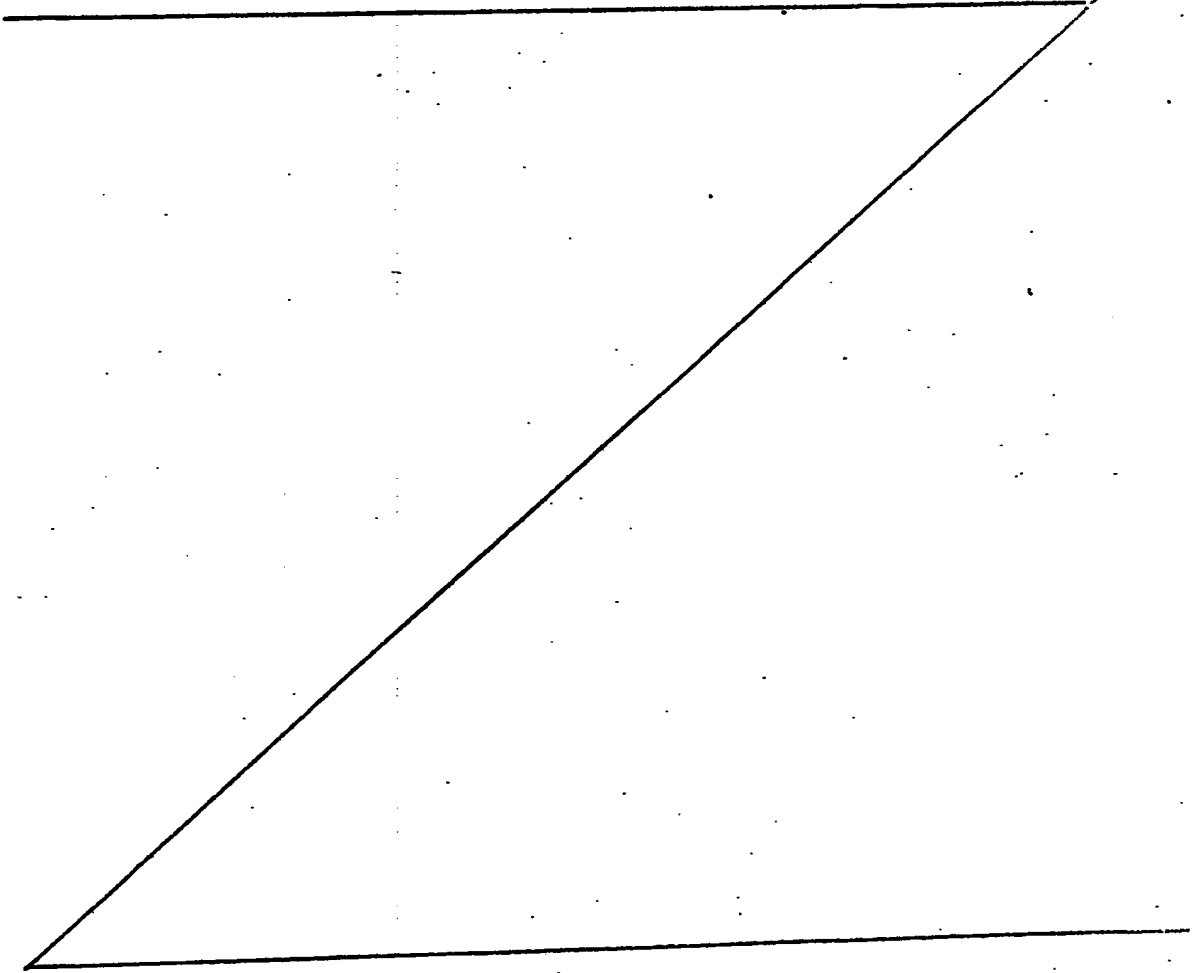


applications ci-dessus dans lesquelles le produit de formule (I) est administré une ou deux fois par jour chaque jour.

Le produit de formule (I) peut être administré à des doses séquentelles, espacées et l'invention a également pour 5 objet l'une quelconque des applications ci-dessus dans laquelle le produit de formule (I) est administré une à deux fois par jour à plusieurs jours d'intervalle.

Le produit de formule (I) peut être administré par exemple par prises espacées de quelques heures, de 2, 4, 8 ou 15 10 jours, ou d'un mois.

On peut administrer le produit de formule (I) par exemple à des doses bi-journalières (par exemple aux deux principaux repas), journalières, bi-hebdomadaires, hebdomadaires, bi-mensuelles, mensuelles.



Mise en évidence de l'activité inhibitrice du n-Ser (TBU)<sup>6</sup> des-gly<sup>10</sup> LH-RH éthylamide sur la stéroïdogénèse testiculaire chez l'homme.

Six hommes en bonne santé âgés de 30 à 40 ans ont reçu 500  $\mu$ g  
5 de D-Ser (TBU)<sup>6</sup> des-gly<sup>10</sup> LH-RH éthylamide (décrit dans la  
demande de brevet allemand ALS 2.438.350), par voie intranasale,  
dans deux gouttes d'eau distillée à 8 heures au 3<sup>ème</sup> jour de  
l'expérimentation.

Pendant les 2 jours précédant le traitement et les 6 jours  
10 de contrôle suivant le traitement, des échantillons de sang ont  
été prélevés quotidiennement à 8 heures, 15 heures et 22 heures.  
Au jour de l'administration de l'agoniste de LH-RH, des échan-  
tillons de sang ont également été prélevés à 11 heures et  
18 heures.

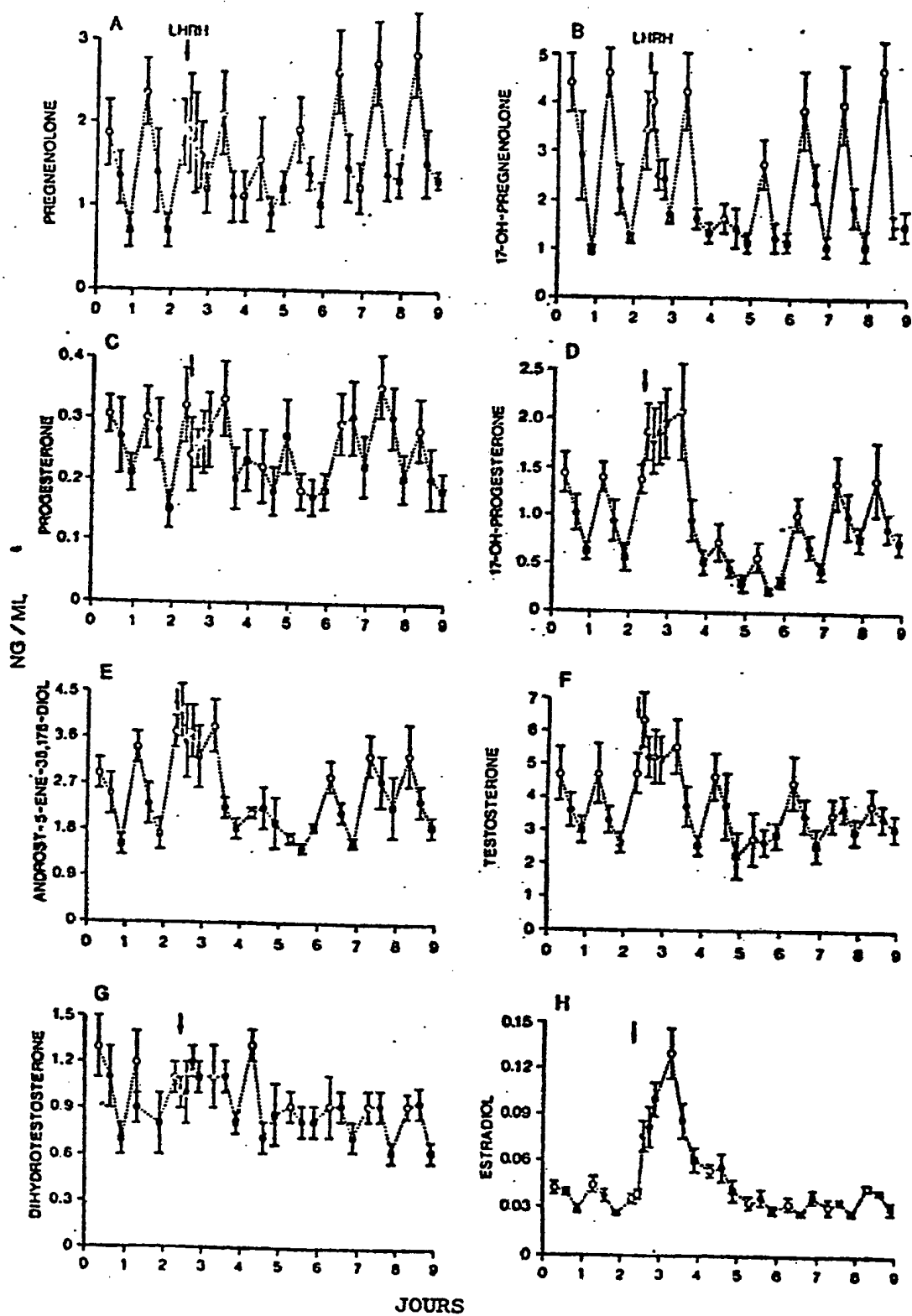
15 Les concentrations sériques de LH et FSH ont été mesurées  
par dosages radioimmuno-logiques avec double anticorps.  
Les anticorps pour la mesure de la LH et de la FSH ont été  
fournis par le National Pituitary Agency, N.I.H, Bethesda,  
Maryland.

20 Les concentrations sériques de stéroïdes ont été mesurées par  
dosages radioimmuno-logiques, (un ml de sérum est extrait par  
l'éthyléther et les stéroïdes sont séparés sur colonne LH-20  
avant la mesure par dosages radioimmunologiques ; les résultats  
des dosages radioimmunologiques ont été exploités selon un  
25 programme dérivé du modèle II de ROEBARD et LEWALD.

Second Karolinska Symposium on Research Methods in Reproductive  
Endocrinology E. DICZFALUSY ed. Copenhagen (1970) pages 79-  
103.

La signification statistique a été mesurée selon le  
30 "test à multiples niveaux de DUCAN-KRAMER" (KRAMER, Biometrics  
12 : 307, 1956).

On a obtenu les résultats suivants :



L'administration intranasale de 500  $\mu$ g de /D-Ser (TBU)<sup>6</sup> - des gly<sup>10</sup> LH-RH éthylamide a provoqué une élévation des taux plasmatiques de LH et de FSH, avec un retour aux valeurs normales 8 à 12 heures après l'administration du peptide.

5 Les taux de tous les stéroïdes mesurés ont été à leurs niveaux les plus élevés à 8 heures et à leurs niveaux les plus bas à 22 heures pendant les deux jours témoins précédant le traitement.

L'administration intranasale de 500  $\mu$ g de /D-Ser (TBU)<sup>6</sup>/ 10 LH-RH-EA a conduit à une modification de la cyclicité diurne des taux de stéroïdes : au jour du traitement, la concentration sérique en pregnenolone, 17-OH pregnenolone, progestérone, 17-OH progestérone, androst-5-ène 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol et testostérone a été augmentée puis cette élévation a été suivie d'une dimi- 15 nution de la cyclicité et d'une chute des taux sériques de ces stéroïdes pendant les trois jours suivants. Les concentrations en 17-OH progestérone et testostérone sont tombées respectivement à 40 et 50 % des valeurs initiales témoins au jour 3 suivant l'administration du peptide. On a observé un retour à 20 la normale au 4<sup>ème</sup> jour et jusqu'au 6<sup>ème</sup> jour suivant le traitement, on a observé un profil très différent pour la courbe de la concentration sérique de 17 $\beta$ -estradiol : une augmentation progressive débutant au cours de l'après-midi de l'administra- 25 à 100-250  $\mu$ g/ml chez différents sujets) au jour suivant le traitement tandis que le retour à la normale est intervenu plus tardivement.

Ainsi, l'administration d'un puissant agoniste de LH-RH chez 30 l'homme conduit à une inhibition de la stéroïdogénèse testicu- laire.

La diminution de la périodicité et la chute des taux sériques de testostérone et de ses précurseurs ont en fait duré pendant 3 jours suivant une administration intranasale unique de D-Ser (TBU)<sup>6</sup> des gly<sup>10</sup> LH-RH éthylamide. On connaît bien le phénomène 35 de la variation diurne de la testostérone sérique chez l'homme (DRAY et al : Rythme biologique de la testostérone libre du plasma chez l'homme adulte sain : existence d'une variation circadienne C-R Acad.Sci. Paris 261 - 573 (1965)).

On voit de plus d'après les résultats ci-dessus que cette 40 rythmicité peut être étendue à la pregnenolone, la progestérone,

le 17-OH progestérone et l'androst-5-ène 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol.

Les résultats obtenus indiquent également la nécessité de prélever des échantillons sanguins plusieurs fois par jour pour une estimation fondée de la sécrétion de ces stéroïdes,

5 ce qui a été le cas dans l'étude réalisée.

Mise en évidence de l'activité inhibitrice du D-Ser (Tbu)<sup>6</sup> des gly<sup>10</sup> LH-RH éthylamide sur la stéroïdogénèse ovarienne chez la femme.

10 Six femmes âgées de 26 à 35 ans, ayant des cycles menstruels normaux et réguliers et sans antécédents endocriniens ou gynécologiques particuliers, ont accepté de participer à cette expérimentation.

L'étude a été conduite durant 6 cycles consécutifs correspondant à 2 cycles de pré-traitement, 2 cycles de traitement et 15 2 cycles de post-traitement. Deux gouttes d'une solution contenant 500 $\mu$ g de D-Ser (Tbu)<sup>6</sup> des gly<sup>10</sup> LH-RH éthylamide ont été déposées dans chaque narine à 8 heures et 17 heures à un jour situé entre les jours 4 et 9 après le pic de LH jour 0).

20 Des échantillons sanguins ont été prélevés quotidiennement entre 16 et 18 heures pour la mesure des taux sériques de LH, FSH, progestérone et estradiol qui ont été déterminés par essais radioimmunologiques à double anticorps. Les anticorps pour la mesure de LH et de FSH ont été fournis par le National Pituitary Agency, N.I.H., Bethesda, Maryland.

25 L'estradiol et la progestérone ont été mesurés par anticorps hautement spécifiques développés contre estradiol 7-(O-carboxyméthyl)oxime et progestérone-12 (O-carboxyméthyl)oxime, respectivement /3H/ 17 $\beta$ -estradiol et <sup>125</sup>I-progestérone-12 / (O-carboxyméthyl)oxime/ ont été utilisés comme 30 traceurs.

Le sérum a été extrait par le benzène et les stéroïdes ont été séparés sur colonne LH-20 avant dosage.

35 Les résultats des dosages radioimmunologiques ont été exploités selon un programme dérivé du modèle II de RODBARD et LEWALD (1970) précité.

La signification statistique a été mesurée selon le "test à multiples niveaux" de DUCAN-KRAMER (KRAMER, Biometrics 12 : 307, (1956).

On a obtenu les résultats suivants :

Figure 1

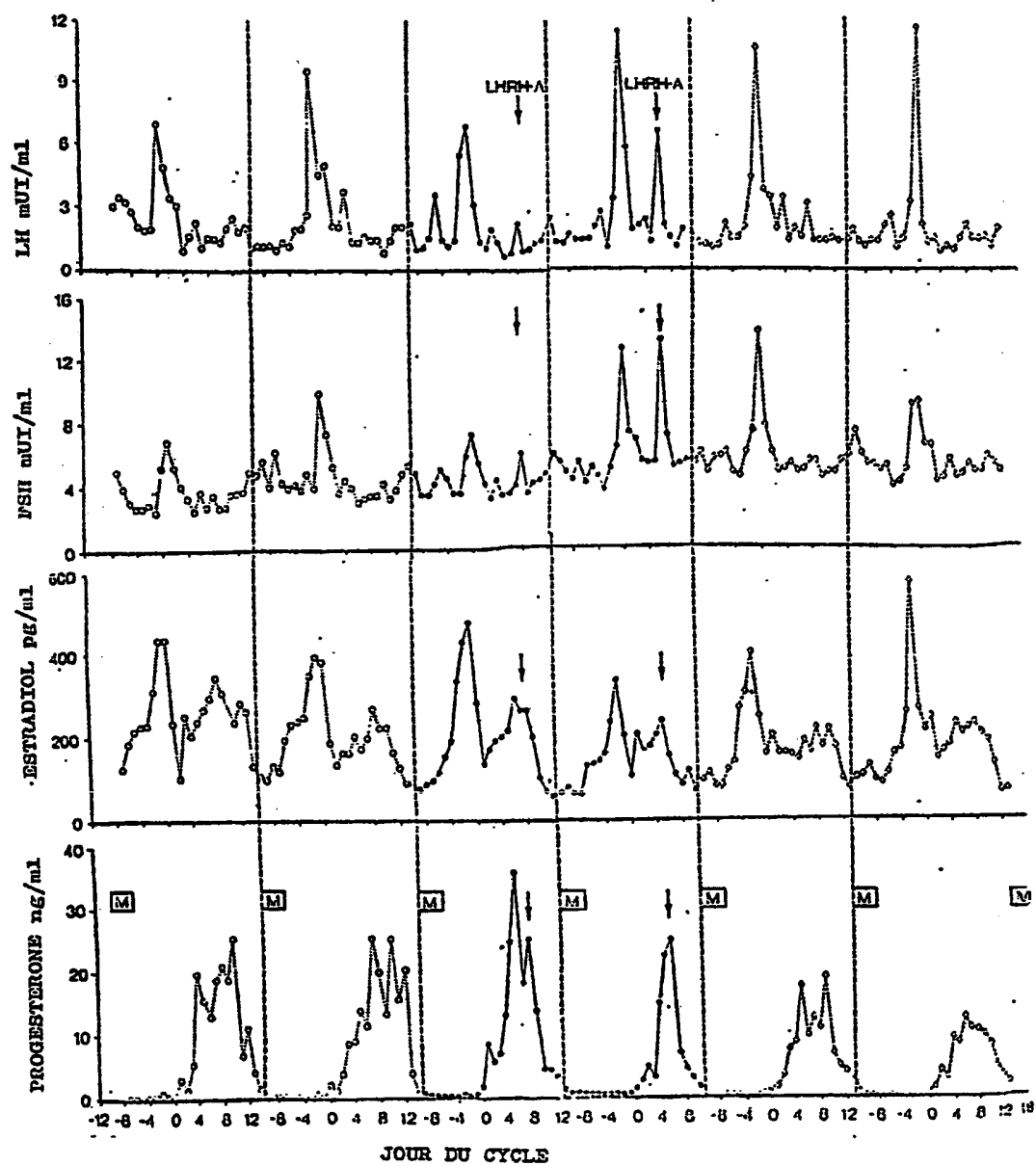
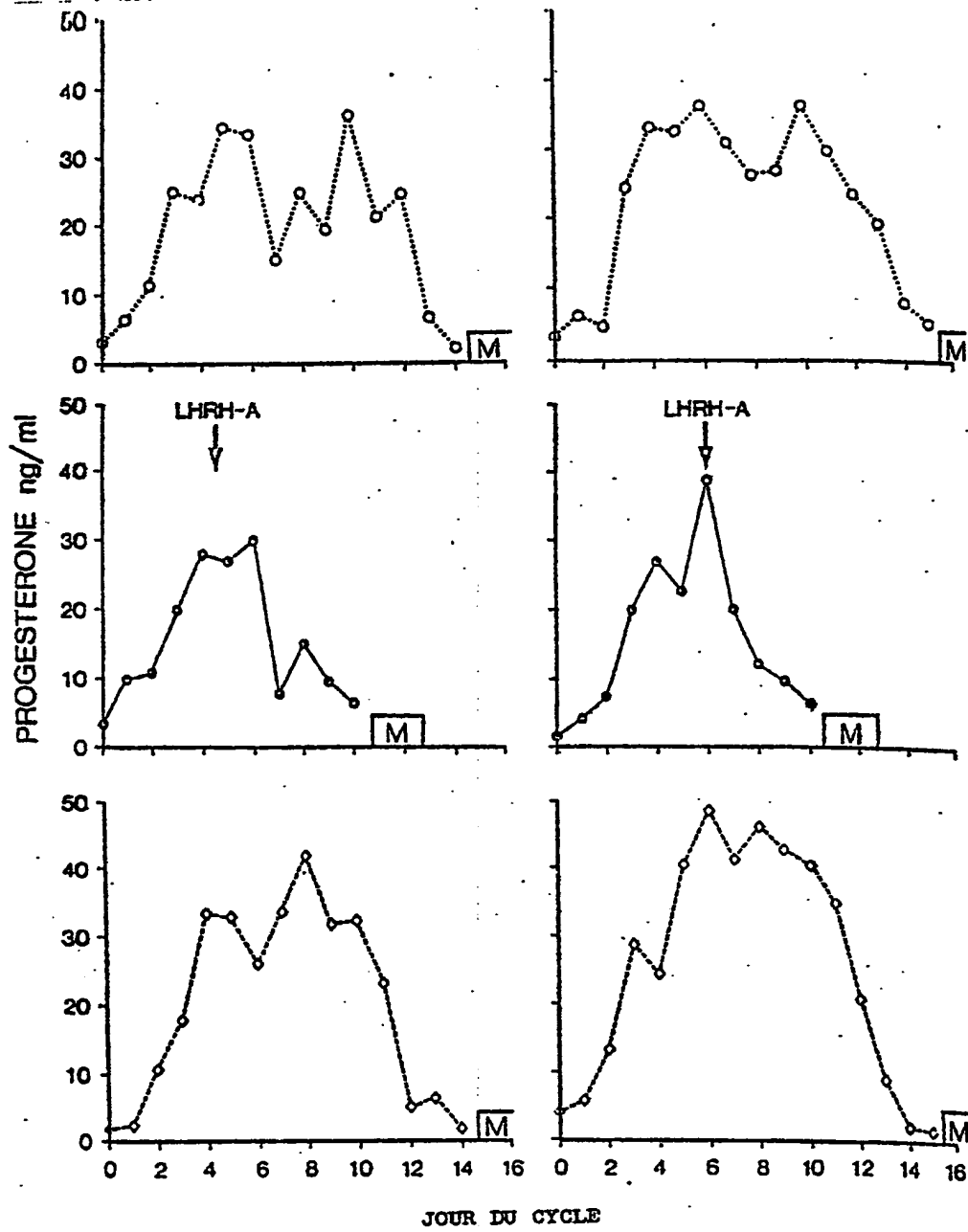
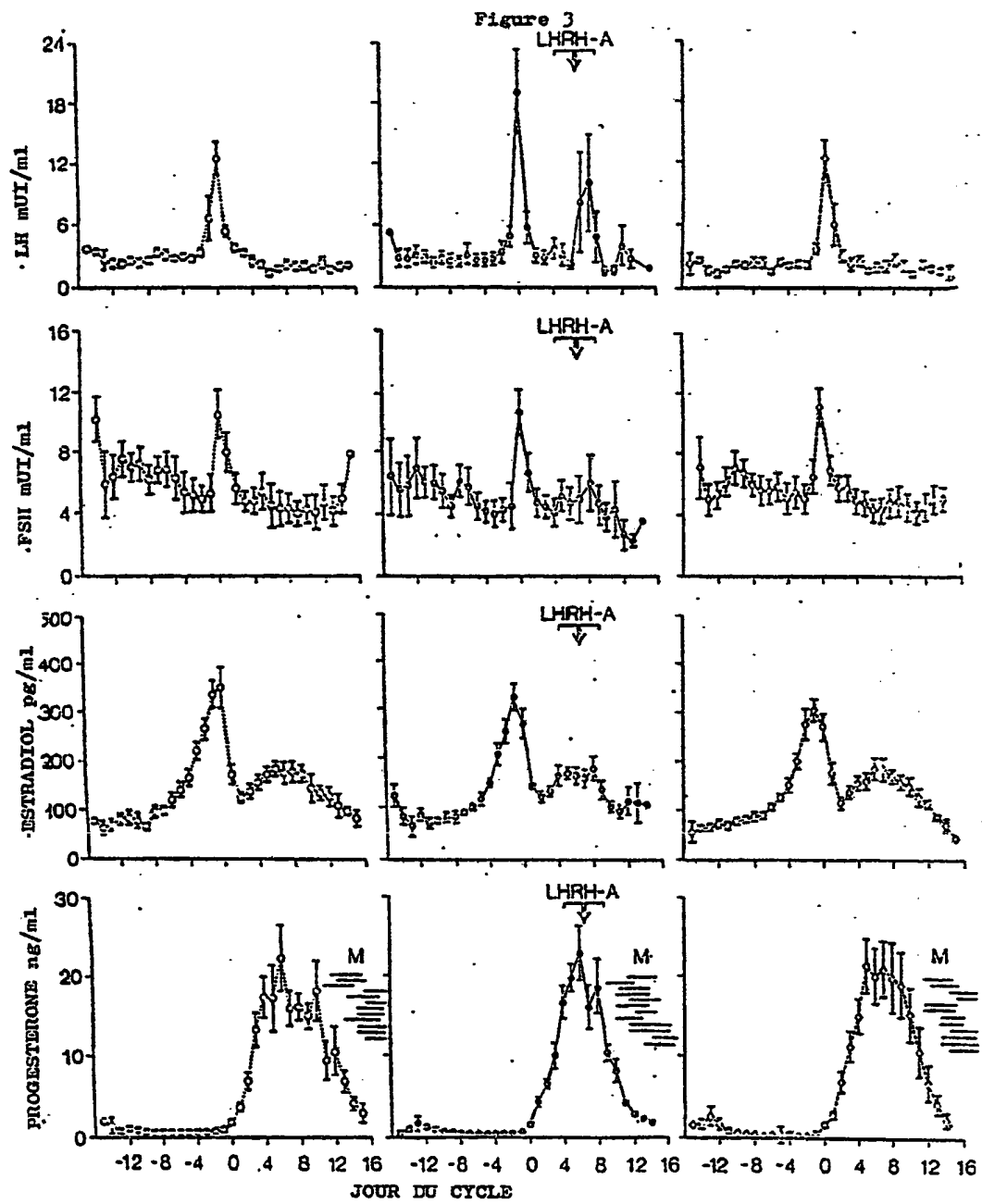


Figure 2







La figure 1 illustre les taux typiques de LH-FSH  
17  $\beta$ -estradiol et progestérone pendant les 6 cycles consécutifs.  
Au cours des deux mêmes cycles de traitement, les taux sériques  
de progestérone ont été réduits de 13 et 34 % par rapport aux  
5 témoins, respectivement.

Des changements typiques des taux de progestérone sériques  
apparaissent plus facilement à la figure 2.

Une diminution accélérée des niveaux de progestérone  
sériques est observée durant les 2 cycles de traitement avec  
10 un retour à la normale pendant les 2 cycles de post-  
traitement.

Quoiqu'il y ait eu, chez quelques femmes (figure 1), une diminu-  
tion des taux de progestérone sériques dans un des deux cycles  
de post-traitement, les niveaux de progestérone ont été normaux,  
15 si l'on compare les 12 cycles post-traitement aux 12 cycles pré-  
traitement. En fait quand les cycles de contrôle pré-traitement  
sont pris comme base 100 %, les cycles de traitement et de post-  
traitement sont à 46 et 99 % des valeurs de contrôle respectivement.

Un résumé de toutes les données se trouve dans la  
20 figure 3 qui montre le profil hormonal de 12 cycles de  
pré-traitement, traitement et post-traitement.

Les niveaux de progestérone après administration de  
D-Ser (TBu)<sup>6</sup> des gly<sup>10</sup> LH-RH éthylamide ont été réduits  
à 46 % des valeurs de contrôle (échelle : 13 à 127 %).

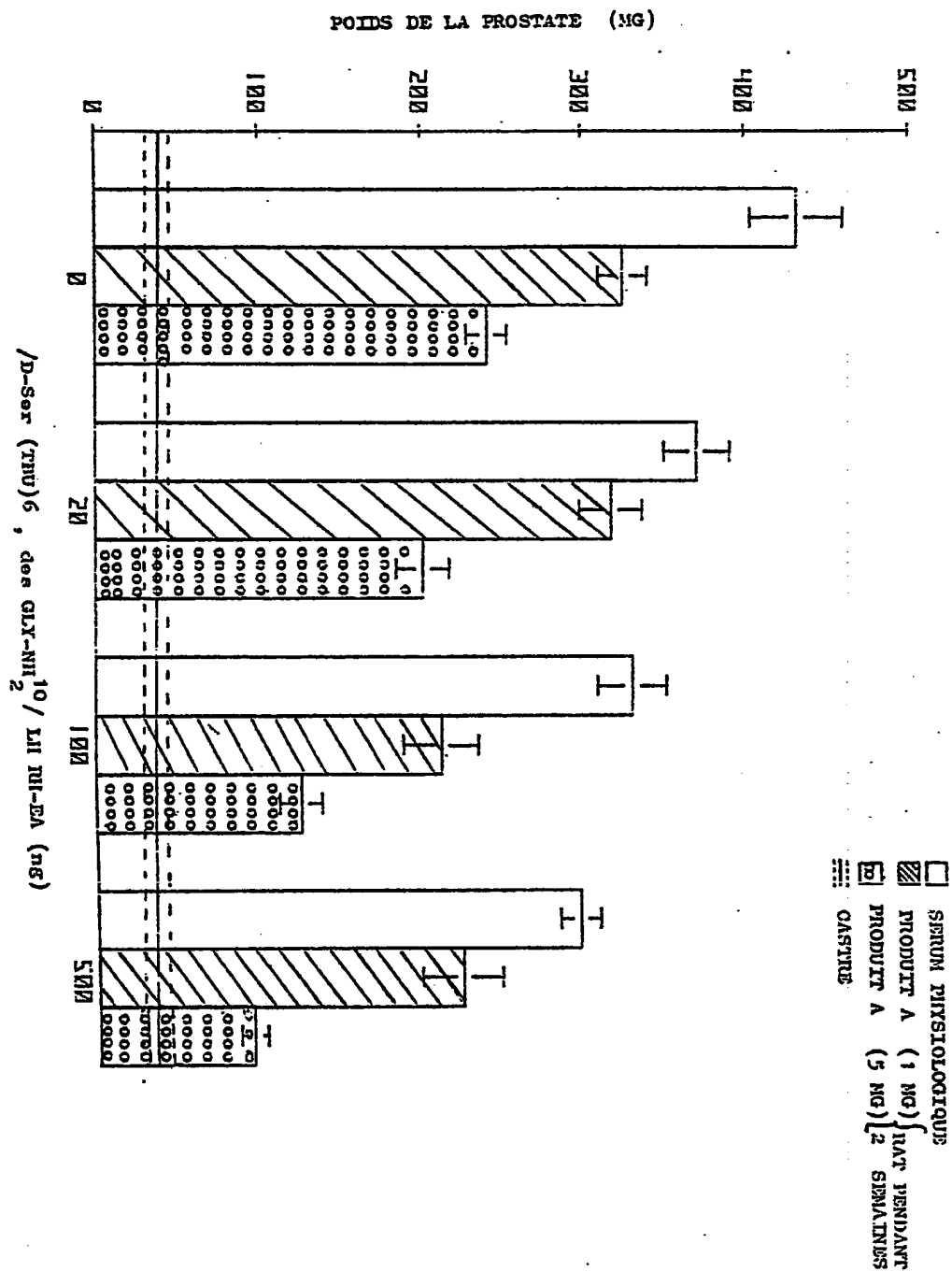
25 Effet de l'administration de D-Ser (TBu)<sup>6</sup> des gly<sup>10</sup> LH-RH  
éthylamide en association avec un antiandrogène chez le rat.

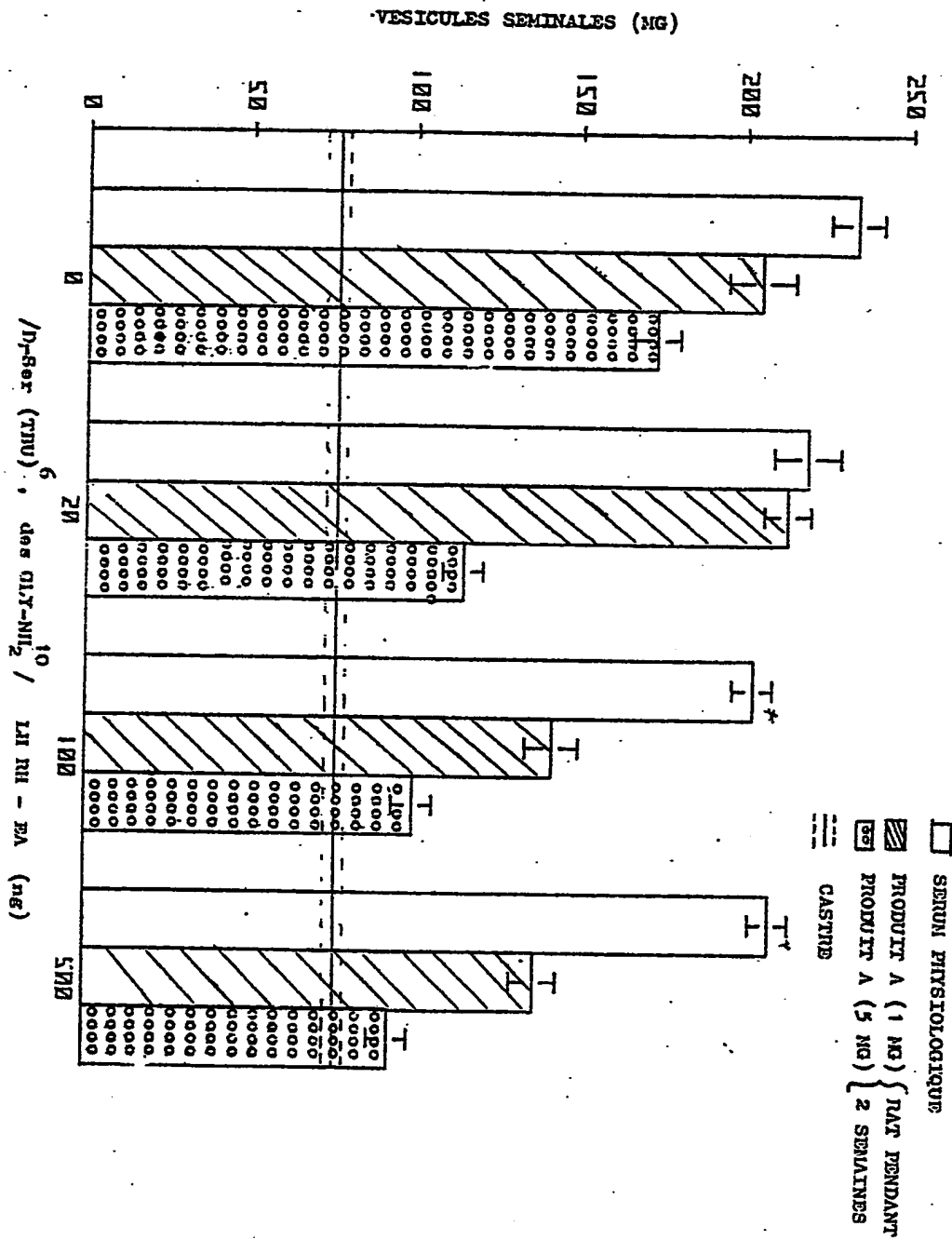
Des groupes de 9 rats normaux Sprague-Dawley pesant  
250 g reçoivent pendant 14 jours par voie sous-cutanée à  
9 heures le D-Ser (TBu)<sup>6</sup> des gly<sup>10</sup> LH-RH éthylamide en solu-  
30 tion dans du sérum physiologique, aux doses de 20, 100 ou 500  
ng et à 9 heures et 16 heures, le (5,5-diméthyl-3-/4-nitro-3-  
(trifluorométhyl)phényl/2,4-imidazolidine dione) (produit A),  
en solution dans de l'huile de sésame contenant 5 % d'alcool  
benzylique aux doses de 1 ou 5 mg.

35 Des animaux reçoivent uniquement du sérum physiologique,  
et d'autres reçoivent uniquement le produit A ci-dessus.

Les animaux sont sacrifiés 24 heures après la dernière  
injection et on détermine le poids de la prostate et des  
vésicules séminales de ces animaux.

40 Les résultats obtenus sont illustrés dans les tableaux ci-après.





On voit par exemple que le poids des vésicules séminales d'animaux traités par 100 ou 500 ng du peptide et 5 mg du produit A se rapproche du poids des vésicules séminales d'animaux castrés. Il en est de même, mais de façon un  
5 peu moins marquée pour le poids de la prostate.

REVENDECATIONS

- 1) - Compositions pharmaceutiques destinées au traitement de l'adénocarcinome de la prostate, de l'hypertrophie bénigne de la prostate, au traitement de l'endométriose, de la dysmenorrhée, de l'hirsutisme, des tumeurs mammaires hormono-dépendantes, au traitement et à la prévention de la puberté précoce, à l'induction d'un retard d'apparition de la puberté, au traitement de l'acné, chez les mammifères, caractérisées en ce qu'elles contiennent une quantité efficace d'un peptide de formule (I) :

10 p-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-X-Y-Arg-Pro-Z (I)

a) Z = Gly - NH<sub>2</sub>

Y = Leu

X = Gly

ou bien

15 b) Z = Gly - NH<sub>2</sub>

Y = Leu

X = D N Leu, D N Val, D Abu, (acide α-amino butyrique),

D Phe, D Ser, D Thr, D Met, D Pgl, D Lys, Leu, Ile, Nle,

Val, N Val, Met, Phe, D Leu, D Arg, D Ser (tbu), D Thr (tbu)

20 D Cys (tbu), D Asp (Otbu) D Glu (Otbu) D Orn (boc), D Lys

(boc), D Trp, Trp, 2-méthyl Ala, D Tyr, D Met, ε-lauryl-D Lys,

ε-dextran - D Lys

ou bien

c) Z = NH alcoyle dans lequel le radical alcoyle contient de 1 à 3 atomes de carbone ou Z = NH cyclopropyle,

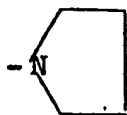
Y = Leu,

X = D Ser (tbu), D Thr (tbu), D Asp (Otbu) D Glu (Otbu)

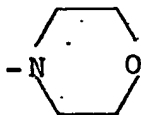
D Orn (boc), D Lys (boc),

ou bien

30 d) Z = -NH-CH<sub>3</sub> ; -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>,  
-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH



ou



Y = Leu

X = Gly

ou bien

e)  $Z = -NH-C_2H_5$

Y = Leu

X = D Trp, D Leu, D Ala, D Ser (tbu), D Tyr, D Lys, Ala,

5 ou bien

f)  $Z = Gly-NH_2$  ou  $NH-C_2H_5$

Y = Noële Leu

X = Gly

ou bien

10 g)  $Z = NH-cyclopropyle$

Y = Leu

X = D Leu

ou bien

15 h)  $Z = Gly-NH_2$  ou  $Z = NH-alcoyle$  dans lequel le radical alcoyle contient de 1 à 3 atomes de carbone ou  $Z = NH-cyclopropyle$ .

Y = Ser (but), Cys (but) Asp (Obut), Glu (Obut) Orn (boc) Lys (boc),

X = Gly.

20 2)-Compositions selon la revendication 1, caractérisées en ce qu'elles contiennent une quantité efficace de peptide de formule (I) pour le traitement de l'adénocarcinome, de l'hypertrophie bénigne de la prostate, l'endométriase, de la dysmenorrhée l'hirsutisme, pour le traitement ou la prévention de

25 puberté précoce, l'induction d'un retard d'apparition de puberté ou pour le traitement de l'acné, chez les mammifères.

3)-Compositions selon la revendication 1 ou 2, caractérisées en ce qu'elles contiennent une quantité efficace de peptide de formule (I) pour le traitement de l'adénocarcinome, de

30 l'hypertrophie bénigne de la prostate pour le traitement ou la prévention de la puberté précoce, l'induction d'un retard d'apparition de puberté, ou pour le traitement de l'acné chez les mammifères mâles.

4)-Compositions selon la revendication 1, caractérisées en ce

35 qu'elles contiennent une quantité efficace de peptide de formule (I) pour le traitement de l'adénocarcinome ou de l'hypertrophie bénigne de la prostate chez les mammifères mâles.

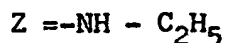
5)-Compositions selon l'une quelconque des revendications 3 ou 4, caractérisées en ce que le produit de formule (I) est

40 associé à un antiandrogène.

- 6) - Compositions selon la revendication 5, caractérisées en ce que le produit de formule (I) est associé à la 5,5-diméthyl-3-/4-nitro-4-(trifluorométhyl) phényl/-2,4-imidazolidinedione.
- 5 7) - Compositions selon la revendication 5, caractérisées en ce que le produit de formule (I) est associé au 2-méthyl N-/4-nitro-3-(trifluorométhyl) phényl/propanamide.
- 8) - Compositions selon la revendication 3, caractérisées en ce qu'elles contiennent une quantité efficace de peptide de
- 10 formule (I) dans le traitement ou la prévention de la puberté précoce, ou l'induction d'un retard de puberté, chez les mammifères mâles.
- 9) - Compositions selon la revendication 3, caractérisées en ce qu'elles contiennent une quantité efficace de peptide de
- 15 formule (I) dans le traitement de l'acné chez les mammifères mâles.
- 10) - Compositions selon l'une quelconque des revendications 8 ou 9, caractérisées en ce que le produit de formule (I) est associé à un antiandrogène.
- 20 11) - Compositions selon la revendication 1, caractérisées en ce qu'elles contiennent une quantité efficace d'un peptide de formule (I) pour le traitement de l'endométriose, de la dysmenorrhée, de l'hirsutisme, pour le traitement ou la
- 25 prévention de la puberté précoce ou l'induction d'un retard d'apparition de la puberté et au traitement de l'acné chez les mammifères femelles.
- 12) - Compositions selon la revendication 11, caractérisées en ce qu'elles contiennent une quantité efficace d'un peptide de formule (I) pour le traitement de l'endométriose chez les
- 30 mammifères femelles.
- 13) - Compositions selon la revendication 11, caractérisées en ce qu'elles contiennent une quantité efficace d'un peptide de formule (I) pour le traitement de la dysmenorrhée, chez les mammifères femelles.
- 35 14) - Compositions selon la revendication 11, caractérisées en ce qu'elles contiennent une quantité efficace d'un peptide de formule (I) pour le traitement de l'hirsutisme chez les mammifères femelles.
- 40 15) - Compositions selon la revendication 11, caractérisées en ce qu'elles contiennent une quantité efficace d'un peptide

de formule (I) pour le traitement ou la prévention de la puberté précoce ou l'induction d'un retard d'apparition de la puberté chez les mammifères femelles.

- 16) - Compositions selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, caractérisées en ce qu'elles contiennent une quantité efficace d'un produit de formule (I) dans laquelle :



Y = Leu

X = D Trp, D Leu, D Ala, D Ser (TBu), D Tyr, D Lys, Ala.

- 10 17) - Compositions selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, caractérisées en ce qu'elles contiennent une quantité efficace de D Ser (TBu)<sup>6</sup> - des Gly<sup>10</sup> LH-RH éthylamide.

- 18) - Compositions selon la revendication 1, caractérisées en ce qu'elles contiennent le D Ser (Tbu)<sup>6</sup> - des Gly<sup>10</sup> LH-RH éthylamide pour le traitement des tumeurs mammaires hormono-dépendantes chez les mammifères femelles.

- 19) - Compositions selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, caractérisées en ce qu'elles contiennent une quantité de produit de formule (I) allant de 10 à 100 000 µg.

- 20 20) - Compositions selon la revendication 19, destinées à la voie parentérale, caractérisées en ce qu'elles contiennent une quantité de produit de formule I, allant de 100 à 100 000 µg.

- 21) - Compositions selon la revendication 19, destinées à la 25 voie intranasale, caractérisées en ce qu'elles contiennent une quantité de produit de formule I, allant de 100 à 100 000 µg.

- 22) - Compositions selon l'une quelconque des revendications 19 à 21, caractérisées en ce qu'elles sont administrées une 30 ou deux fois par jour, chaque jour.

- 23) - Compositions selon l'une quelconque des revendications 19 à 21, caractérisées en ce qu'elles sont administrées une ou deux fois par jour, à plusieurs jours d'intervalle.



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☒ OTHER: lots

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**